

51

Int. Cl. 2:

**A 61 K 31/19**

18 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/245

A 61 K 31/38

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 29 26 644 A 1**

11

# **Offenlegungsschrift 29 26 644**

21

Aktenzeichen: P 29 26 644.2

22

Anmeldetag: 2. 7. 79

43

Offenlegungstag: 24. 1. 80

31

Unionspriorität:

32 33 31

3. 7. 78 V.St.v.Amerika 922002

54

**Bezeichnung:** Verwendung von Aminobenzoesäure-Derivaten bei der Bekämpfung des Diabetes und Arzneimittel

71

**Anmelder:** The Dow Chemical Co., Midland, Mich. (V.St.A.)

74

**Vertreter:** Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hiltl, E., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

**Erfinder:** Wagner, Eugene Röss; Carmel; McDermott, Roger D., Noblesville; Ind. (V.St.A.)

**DE 29 26 644 A 1**

VOSSIUS · VOSSIUS · HILTL · TAUCHNER · HEUNEMANN  
PATENTANWÄLTE

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75  
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

2926644

5 u.Z.: P 237 (Vo/ko)  
Case: D-5009

2. Juli 1979

THE DOW CHEMICAL COMPANY  
Midland, Mich., V.St.A.

10

" Verwendung von Aminobenzoesäure-Derivaten bei der Be-  
kämpfung des Diabetes und Arzneimittel "

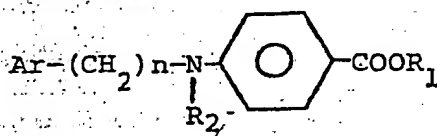
15 Priorität: 3. Juli 1978, V.St.A., Nr. 922 002

20

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Aminobenzoesäure-Derivaten der allgemeinen  
Formel I

25



(I)

30

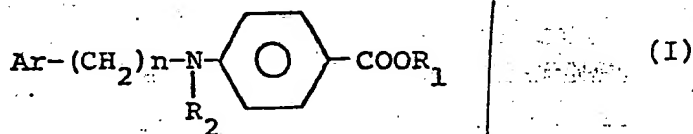
in der  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,  
 $\text{R}_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und Ar eine  
Phenyl-, Thienyl- oder Halogenthienylgruppe oder eine durch  
Halogenatome, niedere Alkylreste oder Trihalogenmethylgruppen  
substituierte Phenylgruppe bedeutet und n den Wert 0, 1, 2  
oder 3 hat, und ihrer Salze bei der Bekämpfung des Diabetes.

35

2. Ausführungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß Ar eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe darstellt.

909884/0705

- 1 3. Ausführungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß 4-(4-Chlorphenylmethylamino)-benzoesäure oder deren pharma-  
kologisch verträgliches Salz verwendet wird.
- 5 4. Ausführungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß 4-(4-Methylphenylmethylamino)-benzoesäure oder deren phar-  
makologisch verträgliches Salz verwendet wird.
5. Ausführungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
10 daß 4-(4-Äthylphenylmethylamino)-benzoesäure oder deren phar-  
makologisch verträgliches Salz verwendet wird.
6. Ausführungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß Ar eine Thienyl- oder Halogenthienylgruppe darstellt.
- 15 7. Ausführungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,  
daß 4-(5-Brom-2-thienylmethylamino)-benzoesäure verwendet wird.
8. Arzneimittel mit blutzuckersenkender Wirkung, enthaltend  
20 ein Aminobenzoesäure-Derivat der allgemeinen Formel I



- 25 in der  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , Ar und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
haben.

30

35

909884/0705

5 Der Diabetes mellitus ist eine Störung des endokrinen Regula-  
toriums und des Intermediärstoffwechsels infolge absoluten  
oder relativen Mangels an Insulin. Pathogenetische Faktoren  
sind unter anderem eine Minderproduktion von Insulin durch die  
B-Zellen des Langerhans' Organs der Bauchspeicheldrüse. Bei  
10 zunehmender Erkrankungsdauer treten Schäden am Gefäßsystem,  
insbesondere Niere und Auge, und an der Leber auf. Arzneistof-  
fe zur Senkung des Blutzuckerspiegels können zur Behandlung be-  
stimmter Typen des Diabetes eingesetzt werden. In der US-PS  
3 983 164 (entspricht DE-OS 2 439 458) ist eine Gruppe von  
15 Benzoessäure-Derivaten mit den Blutzuckerspiegel senkender Wir-  
kung beschrieben.

In der BE-PS 839 382 (entspricht DE-OS 2 609 962) sind ver-  
schiedene Derivate der Benzoessäure beschrieben, die zur Sen-  
20 kung des Lipidspiegels eingesetzt werden können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Arzneistoffe mit  
blutzuckersenkender Wirkung zu finden, die sich durch eine ho-  
he Wirkung bei der Senkung des Blutzuckerspiegels und eine nied-  
25 rige Toxizität auszeichnen. Zur Lösung dieser Aufgabe wird vor-  
geschlagen, Aminobenzoessäure-Derivate der im vorstehenden Pa-  
tentanspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel zu verwenden.

Der Ausdruck niederer Alkylrest bedeutet einen unverzweigten  
30 oder verzweigten Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbeson-  
dere die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Isopropylgruppe. Als  
Halogenatome kommen Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome in Fra-  
ge. Besonders bevorzugt sind Fluor- und Chloratome.

35 Von den Salzen werden die pharmakologisch verträglichen Salze  
bevorzugt. Beispiele für die zur Salzbildung verwendbaren Basen

1 sind Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate  
und -bicarbonate, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cal-  
ciumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat und Magnesium-  
carbonat, sowie Ammoniak, primäre, sekundäre und tertiäre  
5 Amine. Ferner kommen Aluminiumsalze in Frage, die durch Um-  
setzung der entsprechenden Natriumsalze mit einer Aluminium-  
verbindung, wie beispielsweise Aluminiumchlorid-hexahydrat,  
hergestellt werden können.

10 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können zu üb-  
lichen Darreichungsformen von Arzneimitteln verarbeitet und  
oral oder parenteral, beispielsweise subcutan, intravenös,  
intraperitoneal oder durch Implantieren gegeben werden. Die  
orale Gabe ist im allgemeinen bevorzugt. Die Dosis hängt von  
15 der jeweils verwendeten Verbindung, dem Ausmaß der gewünsch-  
ten Senkung des Blutzuckerspiegels, der Schwere der Erkran-  
kung, der Verabreichungsdauer und der Art der Verabreichung  
ab. Im allgemeinen beträgt die Tagesdosis etwa 2 bis etwa 180,  
insbesondere etwa 2 bis etwa 60 mg/kg Körpergewicht.

20 Obwohl für einige Aminobenzoesäurederivate eine Senkung des  
Lipidspiegels beschrieben ist, kann die Verwendung der Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel I zur Senkung des Blutzucker-  
spiegels nicht vorausgesagt werden, da bei der Senkung des  
25 Blutzuckerspiegels völlig andere biologische Wirkungen und  
Mechanismen auftreten. Im allgemeinen entstammen die Arznei-  
stoffe zur Senkung des Blutzuckerspiegels der Gruppe der Sul-  
fonylharnstoffe und Biguanide, und es gibt kein Beispiel für  
Arzneistoffe, die zur Behandlung von hohem Lipidspiegel ein-  
30 gesetzt werden, die auch eine blutzuckersenkende Wirkung auf-  
weisen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden durch Kon-  
densation der entsprechenden Arylaldehyde mit p-Aminobenzoe-  
35 säure oder deren Estern hergestellt. Die erhaltene Schiff-Base  
wird zur entsprechenden freien Säure reduziert. Zweckmäßig

909884/0705

1 wird etwa 0,1 Mol der Schiff-Base mit einem Überschuß von Ätha-  
nol und Wasser versetzt. Das Gemisch kann mit Natronlauge in  
einer Menge von etwa 0,1 Moläquivalent der Schiff-Base versetzt  
werden. Sodann wird Natriumborhydrid oder ein anderes Reduktions-  
5 mittel<sup>(0,1 Mol)</sup> bei etwa Raumtemperatur zugegeben, und das Gemisch wird  
gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist. Danach wird das Ge-  
misch etwa 1 bis 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt  
kann aus dem Reaktionsgemisch nach üblichen Methoden abgetrennt  
und weiter gereinigt werden.

10 Pharmakologisch verträgliche Salze der freien Säure können  
durch Umsetzung mit Basen hergestellt werden, deren Kationen  
unbedenklich sind.

15 Beispiele für Verbindungen, die auf die vorstehend beschriebene  
Weise hergestellt werden können, und die blutzuckersenkende  
Wirkung aufweisen, sind nachstehend in Tabelle I zusammenge-  
faßt.

20 Zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen Gabe können die  
Arzneistoffe entweder allein oder im Gemisch mit anderen Zu-  
satzstoffen granuliert und zu Tabletten verpreßt werden. Bei-  
spielsweise kann der Arzneistoff mit einem festen Trägerstoff  
vermischt werden. Im allgemeinen werden anorganische Träger-  
25 stoffe, insbesondere feste anorganische Trägerstoffe, bevor-  
zugt. Spezielle Beispiele für Präparate zur oralen Gabe sind  
Tabletten, Pulver, Kapseln, Pastillen und Kautabletten. Table-  
ten können auch beschichtet bzw. dragiert sein. Ferner können  
sie zu Brausetabletten verarbeitet werden. Es können die üb-  
30 lichen Exzipientien zur Herstellung von Tabletten verwendet  
werden, beispielsweise können inerte Verdünnungsmittel, wie  
Magnesiumcarbonat, Sprengmittel, wie Maisstärke oder Algin-  
säure, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, verwendet wer-  
den.

35

Zur Herstellung von Weichgelatine-kapseln, Sirupen, flüssigen

- 1 Lösungen oder Suspensionen, werden flüssige Träger verwendet.

Die Löslichkeit der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in Kohlenwasserstoffen ist im allgemeinen ausreichend hoch, so daß pharmakologisch verträgliche Öle entweder als Lösungsmittel oder als Träger verwendet werden können. Beispiele für derartige Träger sind pflanzliche und tierische Öle, wie Sonnenblumenöl, Safflor-Öl, Maisöl und Lebertran. Glycerin kann ebenfalls verwendet werden. In diesem Fall kann Wasser in einem Anteil von 2 bis 30 % zugesetzt werden. Bei Verwendung von Wasser allein oder sofern die Löslichkeit des Arzneistoffs in Öl niedrig ist, können die Präparate in Form einer Aufschlämmung gegeben werden.

- 15 Arzneimittelemulsionen können unter Verwendung von Emulgatoren, wie Sorbitantriöleat, Polyoxyäthylensorbitanmonooleat, Lecithin, Akaziengummi oder Tragacanth, hergestellt werden. Wäßrige Suspensionen können unter Verwendung von Netzmitteln, wie Polyäthylenoxid-Kondensaten von Alkylphenolen, Fettalkoholen oder Fettsäuren mit den Suspendiermitteln, beispielsweise einem hydrophilen Kolloid, wie Polyvinylpyrrolidon, hergestellt werden. Die Emulsionen und Suspensionen können übliche Exzipientien, wie Süßstoffe, Geschmackskorrigentien, <sup>Farbstoffe</sup> / und Konservierungsmittel, enthalten.

- 25 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können auch Nahrungsmitteln, wie Margarine, Ölen, Kasein und Kohlenhydraten, einverleibt werden. Derartige Nahrungsmittel können als partielle Diät oder Volldiät oder als Ergänzung zur Diät gegeben werden. Vorzugsweise enthalten derartige Mittel etwa 0,02 bis etwa 2 % des Arzneistoffs. Diese Mittel können den Arzneistoff allerdings auch in höheren Konzentrationen enthalten, wenn sie zur Ergänzung der Diät gegeben werden.

- 35 Für die parenterale Gabe können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zusammen mit sterilen Zusatzstoffen verarbeitet

909884/0705

- 1 tet und unter aseptischen Bedingungen verpackt werden. Sie können intravenös oder intramuskulär gegeben werden. Beispiele für geeignete Lösungsmittel zur Herstellung von Injektionspräparaten sind mehrwertige aliphatische Alkohole und deren Gemische. Besonders günstig sind pharmakologisch verträgliche Glykole, wie Propylenglykol und deren Gemische. Glycerin ist unter den mehrwertigen Alkoholen besonders bevorzugt. Der Träger kann 25 bis 30 Volumprozent Wasser enthalten. Eine 80prozentige wässrige Propylenglykollösung ist ein besonders zweckmäßiges Lösungsmittelsystem. Für diese Präparate ist ein pH-Wert von etwa 7,4 erwünscht. Außerdem sollen die Präparate isotonisch mit der Körperflüssigkeit sein. Der pH-Wert kann durch Zusatz einer Base eingestellt werden. Besonders zweckmäßig ist hierfür Monoäthanolamin. Häufig ist es auch erwünscht, den Injektionspräparaten ein Lokalanästhetikum einzuverleiben.

- 20 Vorzugsweise enthalten die Injektionspräparate mindestens 10 Gewichtsprozent des Arzneistoffs. Die Arzneipräparate enthalten zweckmäßig mindestens 1 Gewichtsprozent und vorzugsweise mindestens 5 Gewichtsprozent des Trägers, damit sie leichter gegeben werden können.

- 25 Die blutzuckersenkende Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zeigt sich bei Versuchen an Mäusen, die durch Alaningabe hyperglykämisch gemacht worden sind. Alanin wirkt am stärksten glukogen von den Aminosäuren, und es stimuliert auch die Glukoneogenese bei normalen Tieren. An Diabetes erkrankte Tiere zeigen eine sehr starke hyperglykämische Reaktion auf Proteine oder Aminosäuren in der Nahrung. Die durch Alanin hervorgerufene Hyperglykämie ist vergleichbar dem Krankheitsbild eines diabetischen Warmblüters.

- 35 Männlichen nüchternen Mäusen vom Stamm Swiss-Webster werden 60 mg pro kg Körpergewicht des Arzneistoffs intraperitoneal injiziert. 15 Minuten später wird den Mäusen intraperitoneal 10 mMol pro kg Körpergewicht L-Alanin gegeben. 60 Minuten nach



1 der Injektion des Arzneistoffs werden die Tiere getötet, und  
 in ihren Seren wird Glucose bestimmt. Zum Vergleich werden so-  
 wohl nüchterne <sup>unbehandelte</sup> Mäuse als auch Mäuse verwendet, denen lediglich  
 L-Alanin injiziert worden ist. Die Ergebnisse werden durch die  
 5 prozentuale Senkung der Serumglucose vom durch Alanin erzeugten  
 Hyperglykämie-Spiegel auf den Glucosespiegel der nüchternen  
 Kontrollgruppe ausgedrückt. Eine Erniedrigung auf den Glucose-  
 wert der nüchternen Kontrollgruppe bedeutet eine 100prozentige  
 Senkung.

10

In Tabelle I sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle I

15 Beispiel Nr.	Verbindungen	prozentuale Senkung des Blutzuckers <sup>†</sup>
1	p-Anilinobenzoessäure	88
2	4-(4-(1-Methyläthylphenyl)methylamino)- benzoessäure	78
20 3	4-(4-Chlorphenylmethylamino)-benzoessäure	111
4	4-(4-Methylphenylmethylamino)-benzoessäure	144
5	4-(4-Äthylphenylmethylamino)-benzoessäure	96
6	4-(4-Fluorphenylmethylamino)-benzoessäure	110
25 7	4-(2-Thienylmethylamino)-benzoessäureäthyl- ester	78
8	4-(2-Thienylmethylamino)-benzoessäure	51
9	4-(3-Chlorphenylmethylamino)-benzoessäure	64
10	4-(3-Phenylpropylamino)benzoessäure	99
11	4-(4-Trifluormethylphenylmethylamino)- benzoessäure	106
30 12	4-(4-Chlorphenylmethylamino)-benzoessäure, Na-salz	129
13	4-(3-Fluorphenylmethylamino)-benzoessäure	52
14	4-(4,5-Dichlor-2-thienylmethylamino)-benzoe- säure	83
35 15	4-(5-Brom-2-thienylmethylamino)-benzoessäure	210

Anm.: <sup>†</sup>) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

909884/0705

- 1 Die Ergebnisse zeigen die sehr starke blutzuckersenkende Wirkung einiger erfindungsgemäß verwendeter Verbindungen der allgemeinen Formel I. Speziell bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Ar eine substituierte Phenylgruppe
- 5 bedeutet, insbesondere eine durch Halogenatome, niedere Alkylreste oder Trihalogenmethylgruppen in der 4-Stellung substituierte Phenylgruppe oder eine durch Halogenatome substituierte Thienylgruppe, insbesondere durch Chlor- oder Bromatome substituierte Thienylgruppe bedeutet.

10

Die wirksame Dosis ( $ED_{50}$ ) verschiedener erfindungsgemäß verwendeter Verbindungen wurde ebenfalls festgestellt. Die wirksame Dosis bedeutet diejenige Menge des Arzneistoffs, die zu einer 50prozentigen Senkung des Serumglucosewerts im Vergleich zur Kontrollgruppe erforderlich ist. In Tabelle II sind die

15 Ergebnisse zusammengefaßt.

Tabelle II

Verbindung von  
20 Beispiel Nr.

$ED_{50}$ , mg/kg  
Körpergewicht

3	11
4	15
5	15
12	6
15	4,6

- Im allgemeinen zeigen die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine sehr niedrige Toxizität. Beispielsweise war in
- 30 einer Reihe von Versuchen die  $LD_{50}$  in Mäusen bei intraperitonealer Gabe der Verbindungen von Beisp. 5, 11, 12 und 15 oberhalb 120 mg pro kg.

- 35 In den nachstehenden Beispielen ist die Herstellung einiger erfindungsgemäß verwendeter Verbindungen der allgemeinen For-

1 mel I erläutert.

### B e i s p i e l 1

Herstellung von 4-(5-Chlor-2-thienylmethylamino)-benzoesäure

5 Ein Gemisch aus 46,6 g (0,34 Mol) p-Aminobenzoesäure, 50 g (0,34 Mol) 5-Chlor-2-thiophencarboxaldehyd und 400 ml Toluol wird etwa 3 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das während der Umsetzung entstehende Reaktionswasser wird in einem Was-  
10 serabscheider abgetrennt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und die Schiff-Base als beige gefärbter Feststoff isoliert. Das Zwischenprodukt wird in 1,2 Li-  
ter Eisessig gelöst und mit 21,2 g (0,36 Mol) Dimethylamino-  
boran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 30 Minuten auf  
15 40°C erwärmt und sodann in 2 Liter Eiswasser gegossen. Die entstandene weiße Fällung der Titelverbindung wird mit Was-  
ser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.  
F. 177 bis 178°C.

20

### B e i s p i e l 2

Herstellung von 4-(4,5-Dichlor-2-thienylmethylamino)-benzoe-  
säure

25

Diese Verbindung wird auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1  
aus 4,5-Dichlor-2-thiophencarboxaldehyd und p-Aminobenzoesäure  
hergestellt. Die Verbindung schmilzt bei 225 bis 227°C.

Der Aldehyd wird folgendermaßen hergestellt:

30

Eine Lösung von 31,8 g (0,217 Mol) 5-Chlor-2-thiophencarbox-  
aldehyd in 150 ml Methylenchlorid wird in kleinen Anteilen und  
unter Rühren mit 65 g (0,847 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid  
versetzt. Es erfolgt eine exotherme Reaktion, und die Farbe des  
Gemisches schlägt nach purpur um. Das Gemisch wird tropfenwei-  
se mit 20,6 g (0,29 Mol) Chlor in 250 ml Tetrachlorkohlenstoff  
35 versetzt. Sodann wird das Gemisch etwa 15 Stunden unter Rück-  
fluß erhitzt. Hierauf werden weitere 15 g (0,21 Mol) Chlor in

L

909884/0705

- 1 200 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben. Das Gemisch wird erneut 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch in 1 Liter Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit
- 5 Wasser und wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt der rohe 4,5-Dichlor-2-thiophencarboxaldehyd als gelbbraunes Öl, das beim Stehen kristallisiert. Die Kristallmasse wird aus Hexan umkristallisiert.

10

Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 4-(5-Brom-2-thienylmethylamino)-benzoesäure, F. 188 bis 190°C;
- 4-(4-Chlor-2-thienylmethylamino)-benzoesäure, F. 165 bis 168°C;
- 15 4-(4-Chlorphenylmethylamino)-benzoesäure, F. 208 bis 211°C;
- 4-(4-Methylphenylmethylamino)-benzoesäure, F. 181 bis 184°C;
- 4-(4-Äthylphenylmethylamino)-benzoesäure, F. 163 bis 165,5°C;
- 4-(4-Fluorphenylmethylamino)-benzoesäure, F. 200 bis 202,5°C;
- 4-(4-Trifluormethylphenylmethylamino)-benzoesäure, F. 194 bis
- 20 196°C;
- 4-(5-Chlor-2-thienylmethylamino)-benzoesäureäthylester, hergestellt aus p-Aminobenzoesäureäthylester und 5-Chlor-2-thiophencarboxaldehyd, F. 108 bis 109°C.

25

30

35

L 909884/0705